



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09136886 A**(43) Date of publication of application: **27 . 05 . 97**

(51) Int. Cl

C07D401/04
A61K 31/435
A61K 31/47
A61K 31/505
C07D455/02
C07D471/04
C07D471/04
/(C07D401/04 , C07D207:09 ,
C07D215:56)

(21) Application number: **07296643**(22) Date of filing: **15 . 11 . 95**(71) Applicant: **DAI ICHI SEIYAKU CO LTD**

(72) Inventor: **TAKEMURA MAKOTO**
KIMURA YOICHI
KAWAKAMI KATSUHIRO
SUGITA KAZUYUKI
OKI HITOSHI

(54) SUBSTITUTED AMINOMETHYLPYRROLIDINE DERIVATIVE

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

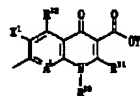
(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the new compound useful as an antibacterial agent and especially exhibiting a strong antibacterial activity against gram-positive bacteria, particularly quinolone-resistant bacteria including MRSA.

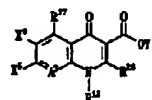
SOLUTION: This compound of formula I (Q is a group of formula II, etc.; R¹, R², R⁶-R⁹, R¹¹ are each H, a 1-6C alkyl; R³-R⁵ are each H, a halogen, OH, a 1-6C alkyl, a 1-6C alkoxy, etc.; A¹ is N, =C(X²)-; X¹ is a halogen, H; X² is H, amino, a halogen, etc.; Y¹ is H, phenyl, acetoxymethyl, etc.; R¹⁰ is a 1-6C alkyl, etc.; R¹² is H, amino, OH, etc.), e.g. 5-amino-7-[(3R)-aminomethyl-(4R)propyl-1-pyrrolidinyl]-6-fluoro-1-[(2S)-fluoro-(1R)cyclopropyl]-1,4-dihydro-8-methyl-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula III (X⁵ is F, a releasing group, etc.; Y³ is Y¹, etc.; R¹⁵-R¹⁷, A³, X⁶ are the same as R¹⁰-R¹², A¹, X¹, respectively) with a compound of formula IV (R⁶¹ is R⁶, etc.).



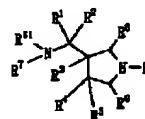
I



II



III



IV

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-136886

(43) 公開日 平成9年(1997)5月27日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/04	2 0 7		C 0 7 D 401/04	2 0 7
A 6 1 K 31/435			A 6 1 K 31/435	
31/47	A D Z		31/47	A D Z
31/505			31/505	
C 0 7 D 455/02			C 0 7 D 455/02	
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 16 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-296643

(22) 出願日 平成7年(1995)11月15日

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 竹村 真

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 木村 陽一

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 川上 勝浩

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

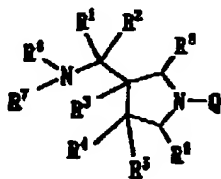
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換アミノメチルピロリジン誘導体

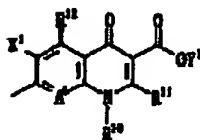
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 抗菌活性に優れかつ安全性にも優れる抗菌薬を提供する。

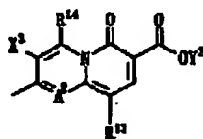
【解決手段】 一般式 (I) で表される置換アミノメチルピロリジンを置換基として有するキノロン誘導体およびその塩、ならびに当該化合物を有効成分とする抗菌薬。



(I)



(II)



(IV)

〔式中、Qは式 (II) または式 (IV) の基であり；

R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹は水素原子またはC₁-C₆アルキル基；R³, R⁴, R⁵は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基等；A¹, A²はNまたは=C(X²) -；X¹はハロゲン原子または水素原子；X²は水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁-C₆アルキル基等；Y¹, Y²は水素原子、フェニル基；アセトキシメチル基等；R¹⁰, R¹³はC₁-C₆アルキル基、C₃-C₆環状アルキル基；C¹², C¹⁴は水

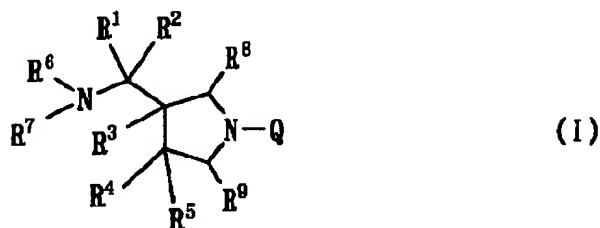
素原子、アミノ基、水酸基等；をそれぞれ表す〕

1

【特許請求の範囲】

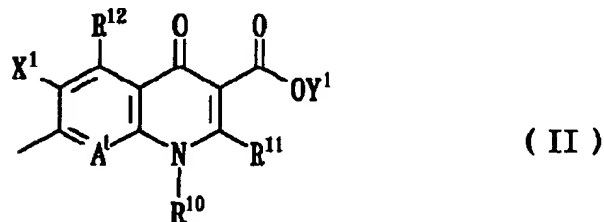
【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



〔式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表すが、このアルキル基は水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよく、R³、R⁴およびR⁵は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基を表すが、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよく、さらにR⁴とR⁵とが一体化して、炭素数3から6のメチレン鎖（ピロリジン環とスピロ環系を形成する）、ヒドロキシミノ基または炭素数1から6のアルキルオキシミノ基となってもよい。R⁶は水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表わし、R⁷は水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表すが、このアルキル基は、水酸基、炭素数1から6のアルコキシル基およびハロゲン原子からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。R⁸およびR⁹は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表わし、Qは式 (I I)

【化2】



〔式中、R¹⁰は炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環*

2

* 状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシル基または炭素数1から6のアルキルアミノ基を表わし、R¹¹は水素原子または炭素数1から6のアルキルチオ基を表すが、さらにR¹¹とR¹⁰とが母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、この環は硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環には炭素数1から6のアルキル基が置換してもよい。X¹はハロゲン原子または水素原子を表わし、R¹²は水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、このアミノ基はホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。A¹は窒素原子または式 (I I I)

【化3】



(III)

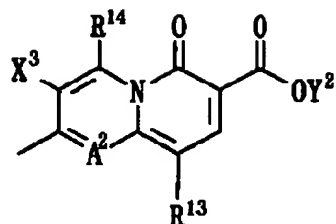
〔式中、X²は水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシ基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、このアミノ基はホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。さらにこのX²とR¹⁰とは母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、この環は酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基が置換してもよい。〕で表される部分構造を表す。Y¹は水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキルー2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表す。〕、または、式 (I V)

【化4】

20

30

40



(IV)

〔式中、R¹³ は炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシル基または炭素数1から6のアルキルアミノ基を表わし、R¹⁴ は水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、

このアミノ基はホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。X³はハロゲン原子または水素原子を表わし、A²は窒素原子または式(V)

【化5】



(V)

(式中、X⁴は水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシ基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、

このアミノ基はホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。さらにこのX⁴とR¹³とは母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、この環は酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基が置換してもよい。)で表される部分構造を表す。Y²は水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキルー2-オキソ-1, 3-ジオキソルー4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表す。〕を意味する〕で表わされる化合物およびその塩

*【請求項2】 一般式(I)中、Qが式(III)で表される構造を有する化合物である請求項1に記載の化合物及びその塩

【請求項3】 R¹⁰がハロゲノシクロプロピル基である請求項2に記載の化合物およびその塩

【請求項4】 一般式(I)中、ハロゲノシクロプロピル基が1, 2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求項1に記載の化合物およびその塩

【請求項5】 一般式(I)中、ハロゲノシクロプロピル基が立体的に単一な置換基である請求項2, 3または4に記載の化合物およびその塩

【請求項6】 一般式(I)中、ハロゲノシクロプロピル基が(1R, 2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求項5に記載の化合物およびその塩

【請求項7】 一般式(I)中、ハロゲノシクロプロピル基のハロゲン原子がフッ素原子である請求項6に記載の化合物およびその塩

【請求項8】 一般式(I)の化合物が立体的に単一な化合物である請求項7記載の化合物およびその塩

【請求項9】 請求項1の化合物またはその塩を有効成分とする医薬

【請求項10】 請求項1の化合物またはその塩を有効成分とする抗菌薬

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬、動物薬、水産用薬または抗菌性の保存剤として有用な抗菌性化合物に関し、さらにこの化合物を含有する抗菌剤に関する。

【0002】

【従来技術】キノロン系合成抗菌剤はノルフロキサシンの発見以来、抗菌活性や体内動態が改善され、ほぼ全身の感染症に有効な化学療法剤として数多くの化合物が臨床の場に供されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、近年、臨床の場ではこれらの薬剤に対する低感受性菌が増加しつつある。また、例えばβ-ラクタム系抗生物質に非感受性の黄色ブドウ球菌(MRSA)の如くキノロン系合成抗菌剤以外の薬剤に耐性の菌のなかにもキノロン系合成抗菌剤に低感受性の菌が増加している。したがって、臨床の場で有効性の高い薬剤が望まれていた。

【0004】さらに、非ステロイド性の抗炎症剤との服用で痙攣が誘発される副作用、あるいは光毒性の様な副

作用等が明らかとなっており、より安全性の高いキノロンの開発も求められている。

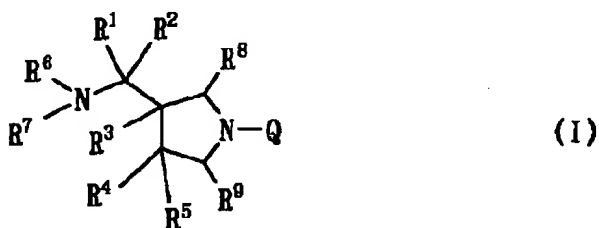
【0005】

【課題を解決するための手段】かかる事情に鑑み、本発明者は上記要件を満たす優れた化合物を提供すべく鋭意研究した結果、次に述べる一般式 (I) で表わされる置換アミノメチルピロリジン誘導体およびその塩が幅広い抗菌力を有し、特にグラム陽性菌、とりわけMRSAを含むキノロン耐性菌に対して強力な抗菌活性を示すとともに、良好な体内動態、安全性をも兼ね備えていることを見出し本発明を完成した。

【0006】すなわち本発明は、一般式 (I)

【0007】

【化6】



〔式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表すが、このアルキル基は水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシ基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。R³、R⁴およびR⁵は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基を表すが、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシ基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよく、さらにR⁴とR⁵とが一体化して、炭素数3から6のメチレン鎖（ピロリジン環とスピロ環系を形成する）、ヒドロキシイミノ基または炭素数1から6のアルキルオキシイミノ基となってもよい。R⁶は水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表し、R⁷は水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表すが、このアルキル基は、水酸基、炭素数1から6のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。R⁸およびR⁹は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表し、Qは式 (I I)

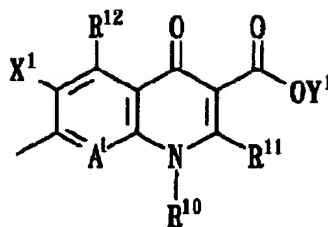
【0008】

【化7】

(4)

特開平9-136886

6



(II)

*〔式中、R¹⁰は炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシ基または炭素数1から6のアルキルアミノ基を表し、R¹¹は水素原子または炭素数1から6のアルキルチオ基を表すが、さらにR¹¹とR¹⁰とが母核の一部を含んで環状構造（環の大きさは4員環から6員環であって、飽和であっても、不飽和であってもよい。）を形成するように一体化してもよいが、この環は硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環には炭素数1から6のアルキル基が置換してもよい。X¹はハロゲン原子または水素原子を表し、R¹²は水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシ基を表すが、このアミノ基はホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。A¹は窒素原子または式 (I I I)

【0009】

【化8】

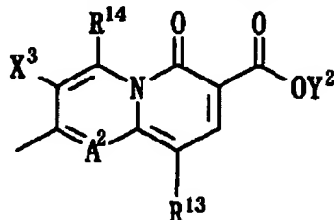


(III)

〔式中、X²は水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシ基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシ基を表すが、このアミノ基はホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。さらにこのX²とR¹⁰とは母核の一部を含んで環状構造（環の大きさは4員環から7員環であって、飽和であっても、不飽和であってもよい。）を形成するように一体化してもよいが、この環は酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基が置換してもよい。）で表される部分構造を表す。Y¹は水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル

7

基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基または炭素数*



(IV)

[式中、R¹³ は炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシル基または炭素数1から6のアルキルアミノ基を表わし、R¹⁴ は水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、このアミノ基はホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。X³はハロゲン原子または水素原子を表わし、A²は窒素原子または式(V)

【0011】

【化10】



(V)

(式中、X⁴は水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシ基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、このアミノ基はホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。さらにこのX⁴とR¹³とは母核の一部を含んで環状構造(環の大きさは4員環から7員環であって、飽和であって、不飽和であってよい。)を形成するように一体化してもよいが、この環は酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基が置換してもよい。)で表される部分構造を表す。Y²は水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキシ-

8

* 1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表す。]、または、式(IV)

【0010】

【化9】

1,3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表す。]を意味する]で表わされる化合物およびその塩に関するものである。

【0012】さらに本発明は、一般式(I)中、Qが式(III)で表される構造である上記の化合物及びその塩；R⁰がハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物およびその塩；一般式(I)中、ハロゲノシクロプロピル基が1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物およびその塩；一般式(I)中、ハロゲノシクロプロピル基が立体的に単一な置換基である上記の化合物およびその塩；一般式(I)中、ハロゲノシクロプロピル基が(1R,2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物およびその塩；一般式(I)中、ハロゲノシクロプロピル基のハロゲン原子がフッ素原子である請求項6に記載に化合物およびその塩；一般式(I)の化合物が立体的に単一な化合物である上記の化合物およびその塩；一般式(I)の化合物またはその塩を有効成分とする医薬；一般式(I)の化合物またはその塩を有効成分とする抗菌剤；等に関するものである。

【0013】

【発明の実施の態様】本発明の式(I)で表される化合物の置換基について述べる。置換基R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表すが、このアルキル基は水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。

【0014】ここでアルキル基としては炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状いずれでもよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基またはイソプロピル基である。

【0015】アルキル基に水酸基が置換する場合、アルキル基は炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよく、また水酸基の置換位置としてはアルキル基

の末端の炭素原子に置換したものがより好ましい。水酸基を有するアルキル基としては炭素数3までのものがよく、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基等が好ましい。

【0016】アルキル基にハロゲン原子が置換する場合、アルキル基は炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよく、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。

【0017】アルキル基にアルキルチオ基が置換する場合、アルキル基は炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよく、アルキルチオ基も炭素数1から6で直鎖状または分枝状のいずれでもよい。アルキルチオ基を有するアルキル基としてはアルキルチオメチル基、アルキルチオエチル基、アルキルチオプロピル基が好ましく、さらにはアルキルチオ基も炭素数3までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、メチルチオエチル基を挙げることができる。

【0018】アルキル基にアルコキシル基が置換する場合、アルキル基は炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよく、アルコキシル基も炭素数1から6で直鎖状または分枝状のものでよい。アルコキシル基を有するアルキル基としてはアルコキシメチル基、アルコキシエチル基、アルコキシプロピル基が好ましく、さらにはアルコキシル基も炭素数3までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基を挙げることができる。

【0019】上記の置換基で特に好ましいのは水素原子またはアルキル基であり、アルキル基ではメチル基が好ましい。すなわち、R¹およびR²のいずれもがメチル基の場合、または、一方がメチル基でもう一方が水素原子の場合、そしていずれもが水素原子の場合が好ましい。なおR¹およびR²の結合する炭素原子は、これらの置換基が異なるものである場合には不斉炭素となって異性体が生ずることになるが、本願発明にはいずれのものも包含される。

【0020】置換基R³、R⁴およびR⁵は、それぞれ独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基を表すが、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。さらにR⁴とR⁵とが一体化して、炭素数3から6のメチレン鎖（ピロリジン環とスピロ環系を形成する）、ヒドロキシイミノ基または炭素数1から6のアルキルオキシイミノ基となってもよい。

【0021】ハロゲン原子としてはフッ素原子または塩素原子が好ましい。

【0022】アルキル基としては炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基またはイソプロピル基である。

【0023】アルコキシル基としては炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメトキシ基、エトキシ基である。

【0024】アルキルチオ基としては炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基である。

【0025】水酸基の置換した炭素数1から6のアルキル基は直鎖状または分枝鎖状のものでよい。水酸基の置換した炭素数1から6のアルキル基として好ましいものはヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基を挙げることができる。

【0026】ハロゲン原子を有するアルキル基のハロゲン原子としてはフッ素、塩素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。アルキル基は直鎖状または分枝鎖状のいずれのものでよい。

【0027】アルコキシル基を有する炭素数1から6のアルキル基のいずれのアルキル基も直鎖状または分枝鎖状のものでよく、アルコキシメチル基またはアルコキシエチル基が好ましい。さらに好ましくはメトキシメチル基、エトキシメチル基、2-メトキシエチル基を挙げることができる。

【0028】置換基R¹とR²が一体化してメチレン鎖が形成されるときは、ピロリジン環に対して新たに3から6員環の環が加わってスピロ環状構造が形成される。この新たに形成される環の大きさは、炭素数2または3のシクロプロピル環、シクロブチル環が好ましい。

【0029】また、R¹とR²が一体化してアルキルオキシイミノ基

【0030】

【化11】=N-O-Alkyl

となる場合、アルキル基としては直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよい。アルキルオキシイミノ基として好ましいものはメトキシイミノ基、エトキシイミノ基である。

【0031】置換基R⁶は水素原子または炭素数1から6のアルキル基である。このアルキル基としては炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基である。

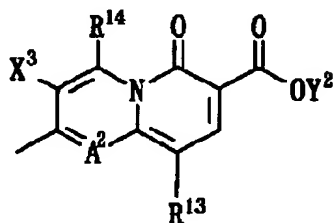
【0032】置換基R⁷は水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表すが、このアルキル基は、水酸基、炭素数1から6のアルコキシル基およびハロゲン原子からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。

【0033】アルキル基としては炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチル

基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基である。水酸基の置換した炭素数1から6のアルキル基は直鎖状または分枝鎖状のものでよく、また水酸基の置換位置としてはアルキル基の末端の炭素原子に置換したものがより好ましい。水酸基の置換した炭素数1から6のアルキル基として好ましいものはヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基を挙げることができる。

【0034】ハロゲン原子を有する炭素数1から6のアルキル基のハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましく、フッ素原子の数は1から3が好ましく、また炭素原子数は2までのものが好ましい。ハロゲン原子を有するアルキル基としては、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基が特に好ましい。

【0035】置換基 R^6 および R^7 は、共に水素原子である場合が好ましく、次いで一方が水素原子でもう一方がアルキル基である場合が好ましく、そして共にアルキル基である場合が好ましい。



で表わされる縮合複素環系の構造を有する。

【0040】置換基 R^{10} および R^{13} は、各々、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルアミノ基である。

【0041】ここで、炭素数1から6のアルキル基としてはエチル基が特に好ましい。炭素数2から6のアルケニル基としてはビニル基または1-イソプロペニル基が好ましい。炭素数1から6のハロゲノアルキル基としては2-フルオロエチル基が好ましい。置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基としてはシクロプロピル基および2-ハロゲノシクロプロピル基が好ましく、2-ハロゲノシクロプロピル基のハロゲン原子としてはフッ素原子が特に好ましい。

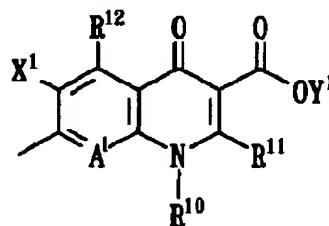
【0042】置換基を有していてもよいアリール基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、炭素数1から6の低級アルキル基、水酸基、アミノ基、ニトロ基、炭素数1から6の低級アルコキシル基等からなる群の置換基から選ばれる1から3の置換基によって置換されていてもよいフェニル基等が挙げられ、フェニル基、2-フルオロフェニル基、4-フルオ

* 【0036】置換基 R^6 および R^7 は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数1から6のアルキル基である。アルキル基としては炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基である。これらのうちでは各々が水素原子の場合が好ましい。

【0037】Qは式 (I I)

【0038】

【化12】



(II)

または式 (I V)

【0039】

【化13】

(IV)

ロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基および2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル基等が好ましい。

【0043】ヘテロアリール基は窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1以上の異原子を含む芳香族複素環化合物から導かれる置換基である。ピリジル基、ピリミジル基、等が挙げられる。これらの環上の置換基としてはアルキル基やハロゲン原子等が好ましい。炭素数1から6のアルコキシル基としてはメトキシ基が好ましい。炭素数1から6のアルキルアミノ基としてはメチルアミノ基が好ましい。

【0044】置換基 R^{10} および R^{13} としては環状アルキル基またはハロゲノシクロアルキル基が好ましい。これらのうちでもシクロプロピル基または2-ハロゲノシクロプロピル基が好ましい。このハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。

【0045】置換基 R^{11} は水素原子または炭素数1から6のアルキルチオ基を表すか、あるいは、 R^{11} と R^{10} とが母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよい。このようにして形成された環は硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環には炭素数1から6のアルキル基が置換してもよい。ここで形成される環は4員環から6員環の大きさのものでよく、さらにこの環は飽和でも不飽和のいずれでもよい。

【0046】置換基 X^1 および X^3 は、ハロゲン原子または

10

*

30

40

50

水素原子であるが、ハロゲン原子の場合はフッ素原子が好ましい。これらのうちではフッ素原子または水素原子が置換基として好ましい。

【0047】置換基 R^{12} および R^{14} は水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、このアミノ基はホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。

【0048】アルキル基としては炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。アルケニル基としては炭素数2から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはビニル基である。アルキニル基としては炭素数2から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはエチニル基である。ハロゲノメチル基のハロゲンとしては特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。アルコキシル基としては炭素数1から6のものでよいが、好ましくはメトキシ基である。

【0049】置換基 R^{12} および R^{14} としてはアルキル基またはアミノ基が好ましく、これらのうちではメチル基または無置換のアミノ基が好ましい。

【0050】置換基 R^{12} および R^{14} がアミノ基、水酸基、チオール基の場合に、これらは通常使用されている保護基によって保護されていてもよい。

【0051】このような保護基の例としては例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類又はアラルキル基類、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等のシリル基類を挙げることができる。これらの置換基によって保護された置換基を有する化合物は特に製造中間体として好ましいものである。

【0052】 A^1 が式(III)

【0053】

【化14】



(III)

*の部分構造である場合、 X^2 は水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表す。このアミノ基はホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。

【0054】アルキル基としては炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチル基およびエチル基である。アルケニル基としては炭素数2から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはビニル基である。アルキニル基としては炭素数2から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはエチニル基である。ハロゲノメチル基のハロゲンとしては特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。アルコキシル基としては炭素数1から6のものでよいが、好ましくはメトキシ基である。ハロゲノメトキシル基のハロゲンとしては特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。

【0055】これらの置換基のうちではアルキル基、アルコキシル基またはハロゲノメトキシル基が好ましい。さらに好ましいものはメチル基、メトキシ基およびジフルオロメトキシ基である。

【0056】さらにこの X^2 と R^{10} とは母核の一部を含んで環状構造(環の大きさは4員環から7員環であって、飽和であっても、不飽和であってもよい。)を形成するように一体化してもよいが、この環は酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基が置換してもよい。

【0057】 A^2 が式(V)

【0058】

【化15】



(V)

の部分構造である場合、 X^4 は水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表す。そしてこのアミノ基はホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基によって置換されていてもよい。

*50 【0059】アルキル基としては炭素数1から6の直鎖

状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチル基およびエチル基である。アルケニル基としては炭素数2から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはビニル基である。アルキニル基としては炭素数2から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはエチニル基である。ハロゲノメチル基のハロゲンとしては特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。アルコキシル基としては炭素数1から6のものでよいが、好ましくはメトキシル基である。ハロゲノメトキシル基のハロゲンとしては特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。

【0060】さらにこの X^1 と R^{13} とは母核の一部を含んで環状構造（環の大きさは4員環から7員環であって、飽和であっても、不飽和であってもよい。）を形成するように一体化してもよいが、この環は酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基が置換してもよい。

【0061】 A^1 が式 (III)

【0062】

【化16】



(III)

の部分構造である場合、 R^{12} と X^2 の組み合わせとして好ましいものは、 R^{12} がアミノ基、水素原子、水酸基または炭素数1から6のアルキル基で、 X^2 が炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、ハロゲン原子、ハロゲノメトキシル基または水素原子の場合である。

【0063】さらに好ましい組み合わせとしては、 R^{12} がアミノ基、水素原子、水酸基またはメチル基で、 X^2 がメチル基、メトキシル基、フッ素原子、塩素原子、ジフルオロメトキシル基または水素原子の場合である。

【0064】特に、好ましい組み合わせとしては、 R^{12} がアミノ基、水素原子、水酸基またはメチル基で、 X^2 がメチル基またはメトキシル基の場合である。

【0065】これらの R^{12} および X^2 に対して、 X^1 はフッ素原子であるものが好ましい。

【0066】置換基 X^1 および X^2 が各々ハロゲン原子の場合、 X^1 はフッ素原子が特に好ましく、 X^2 はフッ素原子または塩素原子が好ましい。

【0067】 A^2 が式 (V)

【0068】

【化17】



(V)

の部分構造である場合、 R^{14} と X^4 の組み合わせとして好ましいものは、 R^{14} がアミノ基、水素原子、水酸基また

は炭素数1から6のアルキル基で、 X^4 が炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、ハロゲン原子、ハロゲノメトキシル基または水素原子の場合である。

【0069】さらに好ましい組み合わせとしては、 R^{14} がアミノ基、水素原子、水酸基またはメチル基で、 X^4 がメチル基、メトキシル基、フッ素原子、塩素原子、ジフルオロメトキシル基または水素原子の場合である。

【0070】特に、好ましい組み合わせとしては、 R^{14} がアミノ基、水素原子、水酸基またはメチル基で、 X^4 がメチル基またはメトキシル基の場合である。

【0071】置換基 X^3 および X^4 が各々ハロゲン原子の場合、 X^3 フッ素原子が特に好ましく、 X^4 はフッ素原子または塩素原子が好ましい。

【0072】次に R^{10} のハロゲノシクロプロピル基について述べる。

【0073】置換するハロゲン原子としてはフッ素原子および塩素原子を挙げることができるが、特にフッ素原子が好ましい。

【0074】この部分での立体的な環境は、シクロプロパン環に対しハロゲン原子とピリドンカルボン酸部分がシス配置であるのが特に好ましい。

【0075】この R^{10} のシス-2-ハロゲノシクロプロピル部分だけでいわゆる対掌体関係の異性体が存在するが、これらのいずれにも強い抗菌活性と高い安全性が認められた。

【0076】本発明化合物である式 (I) の化合物がジアステレオマーの存在する構造のものである場合、本発明化合物をヒトや動物に投与する際は単一のジアステレオマーからなるものを投与することが好ましい。この、『単一のジアステレオマーからなる』とは、他のジアステレオマーを全く含有しない場合だけではなく、化学的に純粋程度の場合をも含むと解される。つまり、物理定数や、生理活性に対して影響がない程度であれば他のジアステレオマーが含まれていてもよいと解釈される。

【0077】また『立体的に単一な』とは、化合物等において不斉炭素原子が含まれるために、異性体関係となる複数種が存在する場合にそれらのうちの1種のみにて構成されたものであることを意味する。この場合においてもこの『単一性』に関しても上記と同様に考える。

【0078】本発明のピリドンカルボン酸誘導体は遊離体のままでもよいが、酸付加塩としてあるいはカルボキシ基の塩としてもよい。酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいは酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩等の有機酸塩類を挙げることができる。

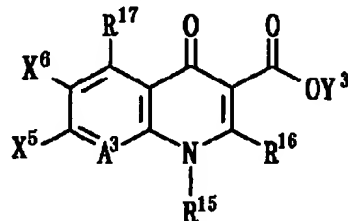
【0079】またカルボキシ基の塩としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金

属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またトリエチルアミン塩やN-メチルグルカミン塩、トリスー（ヒドロキシルメチル）アミノメタン塩等で無機塩類、有機塩類の何れでもよい。

【0080】またこれらのピリドンカルボン酸誘導体の遊離体や酸付加塩、カルボキシル基の塩は水和物として存在することもある。

【0081】一方、カルボン酸部分がエステルであるキノロン誘導体は合成中間体やプロドラッグとして有用である。例えば、アルキルエステル類やベンジルエステル類、アルコキシアルキルエステル類、フェニルアルキルエステル類およびフェニルエステル類は合成中間体として有用である。

【0082】また、プロドラッグとして用いられるエス*

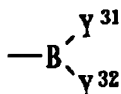


(VI)

[式中、X⁵はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換もしくは無置換のフェニルスルホニル基または炭素数1から3の置換もしくは無置換のアルキルスルホニル等の脱離基として機能する置換基を表わしY³は一般式 (I I) で定義したY¹、または式 (V I I)]

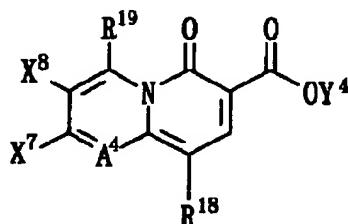
【0085】

【化19】



(VII)

※ 30



(VIII)

[式中、X⁷はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換もしくは無置換のフェニルスルホニル基または炭素数1から3の置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基等の脱離基として機能する置換基を表わし、R¹⁸、R¹⁹、A⁴、X⁸およびY⁴は一般式 (V I) で定義したR¹³、R¹⁴、A²、★

*テルとしては、生体内で容易に切断されてカルボン酸の遊離体を生成するようなエステルであり、例えば、アセトキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルエステル、コリンエステル、ジメチルアミノエチルエステル、5-インダニルエステルおよびフタリジニルエステル、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イルメチルエステルそして、3-アセトキシ-2-オキソブチルエステル等のオキソアルキルエステルを挙げることができる。

【0083】式 (I) で表わされる本発明の化合物は種々の方法により製造されるが、その好ましい一例を挙げれば例えば式 (V I)]

【0084】

【化18】

※ (式中Y³¹ およびY³² はフッ素原子あるいは炭素数2から4のアルキルカルボニルオキシ基を表わす。) で表わされる基であり、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、A³ およびX⁶は一般式 (I I) で定義したR¹⁰、R¹¹、R¹²、A¹ およびX¹と同義である] で表わされる化合物、または、式 (V I I I)]

【0086】

【化20】

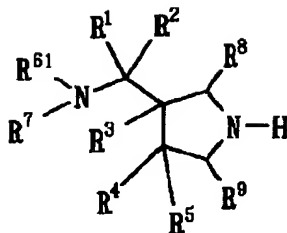
★X⁹およびY²と同義である] で表わされる化合物を、式 (I X)]

【0087】

【化21】

19

20



(IX)

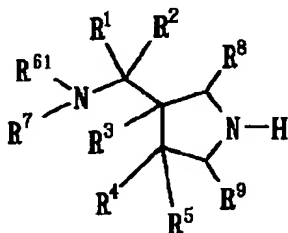
〔式中 R^{61} は式(I)で定義した R^6 と同じであるか、またはアミノ基の保護基を表わし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 および R^9 は式(I)で定義したものと同一である。〕で表わされる化合物あるいはその付加塩と反応させることによって製造することができる。

【0088】反応は溶媒を使用して、または溶媒を使用せず行うことができる。反応に使用する溶媒は反応条件下で不活性であればよく、例えば、ジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトニトリル、エタノール、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、水、3-メトキシブタノールまたはこれらの混合物をあげることができる。

【0089】反応は無機塩基または有機塩基のような酸受容体、たとえばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属炭酸塩または炭酸水素塩、あるいはトリエチルアミン、ピリジンあるいは1, 8-ジアザビシクロウンデセン等の存在下で行うのが好ましい。

【0090】反応温度は通常室温ないし200℃の温度範囲で実施でき、好ましくは25から150℃の範囲である。反応時間は30分から48時間でよいが、通常は30分から2時間で完結する。

【0091】アミノ基の保護基としてはこの分野で通常使用されている保護基であればよく、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基等、第三ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル* 40



(IX)

で表わされる化合物またはその付加塩と式(X)

【0098】

【化24】

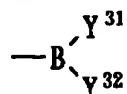
* 基等のアルキル基類、またはアラルキル基類、メトキシメチル基、第三ブトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三ブチルジフェニルシリル基等のシリル基類をあげることができる。

【0092】 Y および Y^* が炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基から構成されるフェニルアルキル基の場合、一般にカルボン酸エーテルの加水分解に用いる酸性または塩基性条件下で処理することにより相当するカルボン酸に変換することができる。

【0093】 Y が式(VII)

【0094】

【化22】



(VII)

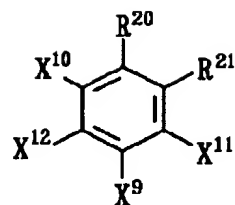
(式中 Y^{31} および Y^{32} はフッ素原子あるいは炭素数2から4のアルキルカルボニルオキシ基を表わす。)の構造の場合、化合物(VI)と化合物(IX)を反応させた後、酸性または塩基性条件下で処理することにより相当するカルボン酸に変換することができる。

【0095】また、脱保護が必要な場合は保護基に対応した適当な条件で保護基を除去して式(I)で示される目的化合物を得ることができる。

【0096】式(I)で表わされる本発明の化合物は以下の方法により製造することもできる。すなわち、ピロリジン置換基部分をあらかじめ導入したうえでキノリン環を構築する方法であるが、式(IX)

【0097】

【化23】

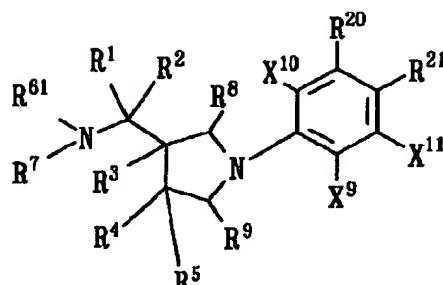


(X)

(式中、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} および R^{20} は式 (VI) で定義した X^8 と同じであり、 R^{21} はニトリル、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アセチル基を表わす。) で表わされる化合物を反応させ、(XI)

【0099】

【化25】



(XI)

で表される化合物に変換する。この化合物に通常使用される方法を適用して得られるカルボン酸化合物をもとに、さらに通常使用される変換方法を使用することによって一般式 (I) の化合物を得ることができる。

【0100】本発明化合物は強い抗菌作用を有することから人体、動物、および魚類用の医薬として或は農薬、食品の保存剤として使用することができる。

【0101】本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり 50 mg から 1 g、好ましくは 100 mg から 300 mg の範囲である。

【0102】また動物用としての投与量は、投与の目的(治療或は予防)、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重 1 kg 当たり 1 mg から 200 mg、好ましくは 5 mg から 100 mg の範囲である。

【0103】この一日量を一日 1 回、あるいは 2 から 4 回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

【0104】本発明化合物は各種の感染症の原因となる広範囲の微生物類に対して活性であり、これらの病原体によって引き起こされる疾病を治療し、予防し、または軽減することができる。

【0105】本発明化合物が有効なバクテリア類又はバクテリア様微生物類としてブドウ球菌属、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、シゲラ属、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、トラコーマクラミジア等を例示することができる。

【0106】またこれらの病原体によって引き起こされる疾病としては、毛嚢炎、せつ、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、ひょう疽、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性ざ瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍、乳腺炎、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、咽喉頭炎、急性気管

支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸疾患の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、胆のう炎、胆管炎、細菌性赤痢、腸炎、子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎、瞼板腺炎、角膜潰瘍、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、腹膜炎、心内膜炎、敗血症、髄膜炎、皮膚感染症等を例示することができる。

【0107】また動物の感染症の原因となる各種の微生物、例えばエシエリキア属、サルモネラ属、パスツレラ属、ヘモフィルス属、ボルデテラ属、スタヒロコッカス属、マイコプラズマ属等に有効である。具体的な疾病名を例示すると鳥類では大腸菌症、ひな白痢、鶏パラチフス症、家禽コレラ、伝染性コリーザ、ブドウ球菌症、マイコプラズマ感染症等、豚では大腸菌症、サルモネラ症、パスツレラ症、ヘモフィルス感染症、萎縮性鼻炎、滲出性表皮炎、マイコプラズマ感染症等、牛では大腸菌症、サルモネラ症、出血性敗血症、マイコプラズマ感染症、牛肺疫、乳房炎等、犬では大腸菌性敗血症、サルモネラ感染症、出血性敗血症、子宮蓄膿症、膀胱炎等、そして猫では滲出性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎、ヘモフィルス感染症、仔猫の下痢、マイコプラズマ感染症等を挙げることができる。

【0108】本発明化合物からなる抗菌製剤は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法によって調製できる。本発明化合物を主剤とする抗菌製剤の剤型としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

【0109】注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としても良い。また一投与量を一容器に収納しても良く、また多投与量を同一の

容器に収納してもよい。

【0110】また外用製剤として溶液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー等を例示できる。

【0111】固形製剤としては活性化合物とともに製剤学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

【0112】液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

*

製剤例1. (カプセル剤) :

実施例1の化合物	100.0	mg
コーンスターチ	23.0	mg
CMC カルシウム	22.5	mg
ヒドロキシメチルセルロース	3.0	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5	mg
総計	150.0	mg

【0117】

製剤例2. (溶液剤) :

実施例1の化合物	1 ~ 10	g
酢酸又は水酸化ナトリウム	0.5 ~ 2	g
パラオキシ安息香酸エチル	0.1	g
精製水	88.9 ~ 98.4	g
計	100	g

【0118】

製剤例3. (飼料混合用散剤) :

実施例1の化合物	1 ~ 10	g
コーンスターチ	98.5 ~ 99.5	g
軽質無水ケイ酸	0.5	g
計	100	g

【0119】

【実施例】次に本発明を実施例と参考例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。また、目的化合物の抗菌活性の試験方法は日本化学療法学会指定の標準法に準じて行い、その結果をMIC ($\mu\text{g}/\text{m l}$) で示した。

【0120】 [参考例1-1]

(4R)-4-ヒドロキシメチル-2-オキソ-1-
(1R)-フェニルエチル)-ピロリジン
メチル (4R)-2-オキソ-1- (1R)-フェ
ニルエチル) ピロリジン-4-カルボキシレート59.
20g (239.4mmol) をエタノール (1000
ml) に溶解し、室温攪拌下に水素化ホウ素ナトリウム
27.17g (718.2mmol) を加えた。同温で
16時間攪拌後、氷冷攪拌下で反応液に水 (500m
l) を加えた。減圧下にエタノールを溜去し、残留物に
酢酸エチル (1リットル) を加え分液した。有機層を飽
和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ

* 【0113】本発明化合物を動物に投与する方法としては直接あるいは飼料中に混合して経口的に投与する方法、また一旦溶液とした後、直接もしくは飲水、飼料中に添加して経口的に投与する方法、注射によって投与する方法等を例示することができる。

【0114】本発明化合物を動物に投与するための製剤としては、この分野に於いて通常用いられている技術によって適宜散剤、細粒剤、可溶散剤、シロップ剤、溶液剤、あるいは注射剤とすることができる。

【0115】次に製剤処方例を示す。

【0116】

過した。減圧下に溶媒を溜去して表記の化合物51.2
8g (233.9mmol) を油状物として得た。

【0121】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$),
2.26 (1H, dd, $J=16.1, 5.9\text{Hz}$),
2.39-2.56 (2H, m), 3.01 (1H, b
rs), 3.08 (1H, dd, $J=9.8, 7.8\text{Hz}$),
3.19 (1H, dd, $J=9.8, 5.4\text{Hz}$),
3.52-3.61 (2H, m), 5.46 (1
H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.24-7.35 (5
H, m).

【0122】 [参考例1-2]

(4R)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル
-2-オキソ-1- (1R)-フェニルエチル)-ピ
ロリジン

(4R)-4-ヒドロキシメチル-2-オキソ-1-
(1R)-フェニルエチル)-ピロリジン50.34
g (229.6mmol) をジメチルホルムアミド50

0 ml に溶解し、氷冷攪拌下に塩化 t-ブチルジメチルシラン 41.52 g (275.5 mmol) およびイミダゾール 39.07 g (573.9 mmol) を加えた。氷浴を外して室で反応液を 18 時間攪拌した。氷冷攪拌下で反応液に水 500 ml を加えた後、酢酸エチル 1000 ml を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。減圧下に溶媒を溜去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1 溶出部から表記の化合物 51.28 g (233.9 mmol) を油状物として得た。

【0123】¹H-NMR (400 MHz, CDC1₃) δ: -0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.47 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.21 (1H, dd, J=16.1, 5.4 Hz), 2.34-2.47 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J=9.7, 8.3 Hz), 3.12 (1H, dd, J=9.7, 4.9 Hz), 3.44-3.54 (2H, m), 5.45 (1H, q, J=6.8 Hz), 7.21-7.31 (5H, m).

【0124】[参考例 1-3]

(4R)- (第3級ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1- [(1R)-フェニルエチル]- (3R)- (2-プロペニル)-2-ピロリドン

(4R)- (第3級ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1- [(1R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (667 mg, 2 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に -78℃ にてトリチウムビス (トリメチルシリル) アミド 1.0 M テトラヒドロフラン溶液

(2.5 ml) を加え同温にて 1 時間攪拌した。0℃ まで昇温し、反応液にアリルブロミド (1.21 g, 10 mmol) を加えた後、反応液を室温にて 15 時間攪拌した。反応液を 10% クエン酸水溶液 (15 ml) に注ぎ酢酸エチル (20 ml x 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を溜去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1 溶出部より表記化合物 316 mg (42%) を油状物として得た。

【0125】¹H-NMR (400 MHz, CDC1₃) δ: 0.04 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.47 (3H, d, J=7.32 Hz), 2.03-2.55 (4H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 3.03-3.11 (1H, m), 3.46-3.61 (2H, m), 4.96-5.07 (2H, m), 5.43-5.50 (1H, m), 5.65-5.70 (1H, m), 7.20-7.35 (5H, m).

【0126】[参考例 1-4]

(4R)- (第3級ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1- [(1R)-フェニルエチル]- (3R)- (2-プロペニル)-2-ピロリドン

ル)-1- [(1R)-フェニルエチル]- (3R)- (2-プロペニル)-2-ピロリドン

(4R)- (第3級ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1- [(1R)-フェニルエチル]- (3R)- (2-プロペニル)-2-ピロリドン (3.74 g, 10 mmol) のエタノール (80 ml) に 10% パラジウム炭素 (3.5 g) を加え、常温常圧にて 6 時間接触水素添加を行った。触媒を濾別後、溶媒を溜去して表記の化合物 2.75 g (73%) を油状物として得た。

【0127】¹H-NMR (400 MHz, CDC1₃) δ: 0.04 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.88-0.95 (12H, m), 1.35-1.81 (8H, m), 2.03-2.20 (1H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.92-3.18 (2H, m), 3.50-3.75 (2H, m), 5.42-5.52 (1H, m), 7.25-7.38 (5H, m).

【0128】[参考例 1-5]

(4R)-ヒドロキシメチル-1- [(1R)-フェニルエチル]- (3R)-プロピル-2-ピロリドン

(4R)- (第3級ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1- [(1R)-フェニルエチル]- (3R)-プロピル-2-ピロリドン (2.75 g, 7.3 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) にテトラブチルアンモニウムフルオリド 1.0 M テトラヒドロフラン溶液 (8 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を溜去し、残留物を酢酸エチル (50 ml) に溶解して飽和食塩水 (30 ml x 2) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を溜去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル=1：3 溶出部より表記化合物 1.91 g (100%) を油状物として得た。

【0129】¹H-NMR (400 MHz, CDC1₃) δ: 0.93 (3H, t, J=7.32 Hz), 1.35-1.80 (8H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.51-3.60 (1H, m), 3.69-3.67 (1H, m), 5.45-5.53 (1H, m), 7.23-7.35 (5H, m).

【0130】[参考例 1-6]

(4R)-メチルスルホニルオキシメチル-1- [(1R)-フェニルエチル]- (3R)-プロピル-2-ピロリドン

(4R)-ヒドロキシメチル-1- [(1R)-フェニルエチル]- (3R)-プロピル-2-ピロリドン

(1.9 g, 7.28 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.84 g, 18.2 mmol) を加え、氷冷下塩化メタンスルホニル (1.0 g, 8.73 mmol) を滴下後、室温にて 1 時間攪

拌した。反応液を飽和食塩水(10ml x 2)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して表記の化合物2.37g(96%)を油状物として得た。これは、そのまま次の反応に用いた。

【0131】[参考例1-7]

(4R)-アジドメチル-1-[(1R)-フェニルエチル]-(3R)-プロピル-2-ピロリドン

(4R)-メチルスルホニルオキシメチル-1-[(1R)-フェニルエチル]-(3R)-プロピル-2-ピロリドン(2.36g, 6.96mmol)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液にアジ化ナトリウム

(1.36g, 20.9mmol)を加え、70℃にて8時間撹拌した。反応液に水(30ml)を加え酢酸エチル(80ml x 3)で抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水(30ml x 2)で洗浄して硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して表記の化合物1.65g(83%)を得た。

【0132】¹H-NMR(400MHz, CDC1₃) δ: 0.94(3H, t, J=7.33Hz), 1.34-1.80(7H, m), 2.10-2.29(2H, m), 2.95-3.08(2H, m), 3.27-3.35(1H, m), 3.46-3.52(1H, m), 5.46-5.53(1H, m), 7.25-7.40(5H, m).

【0133】[参考例1-8]

(3R)-(第3級ブトキシカルボニルアミノメチル)-1-[(1R)-フェニルエチル]-(4R)-プロピルピロリジン

(4R)-アジドメチル-1-[(1R)-フェニルエチル]-(3R)-プロピル-2-ピロリドン(1.64g, 5.73mmol)のテトラヒドロフラン(80ml)溶液に氷冷水素化リチウムアルミニウム(1.6g, 42.1mmol)を加え室温で30分撹拌した後4時間加熱還流した。反応液に氷水下、水(1.6ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液(1.6ml)、水(4.8ml)を加えた後、室温で1時間撹拌した。不溶物を濾去後、濾液の溶媒を留去し残留物を塩化メチレン(30ml)に溶解した。トリエチルアミン(5ml)、二炭酸ジ第3級ブチル(1.42g, 6.5mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。溶媒を留去し残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1溶出部より表記化合物を1.99g(100%)油状物として得た。

【0134】¹H-NMR(400MHz, CDC1₃) δ: 0.89(3H, t, J=7.32Hz), 1.25-1.52(18H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.30-3.34(2H, m), 2.95-3.20(3H, m), 5.40(1H, brs), 7.19-7.35(5H, m).

【0135】[参考例1-9]

(3R)-(第3級ブトキシカルボニルアミノメチル)-1-[(1R)-フェニルエチル]-(4R)-プロピルピロリジン

(3R)-(第3級ブトキシカルボニルアミノメチル)-1-[(1R)-フェニルエチル]-(4R)-プロピルピロリジン(1.99g, 5.75mmol)のエタノール(40ml)に10%パラジウム炭素(2g)を加え、光照射下(加温するためにタングステンランプにて照射した。)、4気圧にて5時間接触水素添加を行った。触媒を濾別後、溶媒を留去して表記化合物1.39g(100%)を油状物として得た。これはそのまま次の反応に用いた。

【0136】[実施例1]

5-アミノ-7-[(3R)-アミノメチル-(4R)-プロピル-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキシキノリン-3-カルボン酸

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキシキノリン-3-カルボン酸(400mg, 1.28mmol)のジメチルスルホキシド(5ml)懸濁液に(3R)-(第3級ブトキシカルボニルアミノメチル)-1-[(1R)-フェニルエチル]-(4R)-プロピルピロリジン(473mg, 1.95mmol)、トリエチルアミン(1ml)を加え、150℃にて16時間加熱した。溶媒を留去し残留物をクロロホルム(30ml)に溶解し、10%クエン酸(10ml x 2)で洗浄して硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物を濃塩酸(5ml)を加えて室温にて5分間撹拌後クロロホルム(20ml x 3)で洗浄した。水層を20%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、1規定塩酸でpH7.2としクロロホルム(50ml x 3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去し、残留物をプレパラティブTLC(クロロホルム:メタノール:水=7:3:1の下層で2回展開)にて分離精製し、粗製の表記化合物を70mg得た。クロロホルム-メタノールからエタノールより再結晶して表記化合物の一番晶を40mg得た。

¹H-NMR(400MHz, O.1N-NaOD) δ: 0.78-0.95(4H, m), 1.10-1.52(5H, m), 1.60-1.75(2H, m), 2.04(3H, brs), 2.40-2.50(1H, m), 2.68-2.79(1H, m), 3.11-3.36(4H, m), 4.90-5.00(0.5H, m), 8.23(1H, s).

元素分析; C₂₂H₂₈F₂N₄O₃ · 0.5H₂Oとして:

計算値; C, 59.58; H, 6.59; N, 12.63.

50 実測値; C, 59.73; H, 6.61; N, 1

2. 39.

融点; 125. 0-134. 5℃ (分解).

【0137】

【表1】

菌\化合物 (実施例番号)	1
S. aureus, 209P	≦ 0.003
S. aureus, 87037	0.10
S. epidermidis, 56500	≦ 0.003
Str. pyogenes, G-36	≦ 0.003
Str. faecalis, ATCC-19433	≦ 0.003
S. pneumoniae, J24	0.006

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 1 4		C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
	1 1 7			1 1 7 A
//(C 0 7 D 401/04				
207:09				
215:56)				

(72) 発明者 杉田 和幸
 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第
 一製薬株式会社東京研究開発センター内 *

* (72) 発明者 大木 仁
 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第
 一製薬株式会社東京研究開発センター内